



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①2 **Offenlegungsschrift**
①0 **DE 43 34 600 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 K 35/78
A 61 K 9/113

②1 Aktenzeichen: P 43 34 600.6
②2 Anmeldetag: 11. 10. 93
④3 Offenlegungstag: 13. 4. 95

DE 43 34 600 A 1

⑦1 Anmelder:
hgb Pharma Service GmbH, 55124 Mainz, DE

⑦2 Erfinder:
Burgschat, Hans, Dr., 55124 Mainz, DE

⑤6 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

| | |
|----|--------------|
| DE | 38 40 832 A1 |
| EP | 02 90 299 A1 |
| EP | 4 31 536 A1 |
| WO | 92 06 666 A1 |
| SU | 18 05 967 |
| SU | 4 91 387 |

Chemical Abstracts, Vol.118, 25, Ref.253929h;

⑤4 Topische Formulierung eines solubilisierten Ginkgo-biloba-Extraktes

⑤7 Die Erfindung betrifft eine Öl-in-Wasser-Formulierung von Ginkgo-biloba-Extrakt in solubilisierter Form zur äußerlichen Anwendung bei bakteriellen und viralen Infektionen der Haut und Mukosa sowie bei atopischen und allergisch bedingten Ekzemen.

DE 43 34 600 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine topische Formulierung, die geeignet ist, Ginkgo-biloba-Extrakt in solubilisierter Form für die Anwendung bei bakteriellen und viralen Infektionen der Haut und Mukosa herzustellen.

Ginkgo-biloba-Extrakt enthält als quantitativ wichtigste Fraktion der wertbestimmenden Inhaltsstoffe Flavone und Flavonglykoside. Für Flavone und Flavonglykoside werden in der Literatur sowohl antioxidative und antiinflammatorische als auch bakterizide und antivirale Eigenschaften beschrieben (Duduk et al., Arch. Exp. Veterinärmed. 26, 285 (1972); Baumann et al., Prostaglandins 20, 627 (1980); Takahama et al., Phytochemistry 24, 1443 (1985); Alcaraz et al., Pharmazie 41, 299 (1986); Iio et al., Agric. Biol. Chem. 49, 2173 (1985); Waage et al., Phytochemistry 23, 2509 (1984); Vrijssen et al., Antiviral Res. 7, 35 (1987)).

Wegen der raschen Verstoffwechselung der Flavonglykoside im Darm bzw. in der Leber kommen aber bei oraler oder intravenöser Anwendung ihre günstigen Eigenschaften wenn überhaupt nur kurzfristig zur Wirkung. Eine sinnvolle therapeutische Nutzung im oben genannten Sinne kann daher nicht vorgenommen werden. Erst recht ist ein Anwendungserfolg bei oraler Anwendung von Ginkgo-biloba-Extrakt zur Behandlung von Entzündungen und Infektionen der Haut nicht möglich. Erfindungsgemäß wurde nun gefunden, daß bei Infektionen und Entzündungen der Haut dann eine Wirkungsentfaltung im oben genannten Sinne eintritt, wenn sich unter Umgehung der raschen Verstoffwechselung auf der Haut ausreichend hohe Flavonglykosid-Konzentrationen in gelöster Form erreichen lassen. Eine solche Wirkungsentfaltung wird mit der topischen Anwendung der erfindungsgemäßen Ginkgo-biloba-Zubereitungen erzielt.

Wie alle Flavonglykoside haben auch die in Ginkgo-biloba-Extrakt enthaltenen Flavone und Flavonglykoside aber den Nachteil, daß sie in Wasser als auch in den meisten hydrophoben Lösungsmitteln sehr schwer löslich sind. Es gestaltet sich daher äußerst schwierig, eine topische Formulierung herzustellen, die eine ausreichend gelöste Konzentration des Ginkgo-biloba-Extraktes und somit der Flavone und Flavonglykoside enthält um einen deutlichen Wirkeffekt zu erzielen. Darüber hinaus ist es ebenfalls sehr wichtig, daß die galenische Formulierung über einen definierten Zeitraum nachweislich stabil sein muß und kein Wirkverlust eintreten darf. Ferner darf im Laufe der Lagerung kein Kristallwachstum oder ein Ausfällen des gelösten Ginkgo-biloba-Extraktes eintreten, noch darf die topische Formulierung zu Hautreizungen führen.

In Anbetracht der Lipidstruktur der Hautoberfläche, besonders des Stratum corneum, wird, um eine gute transdermale Resorption zu erreichen, der Wirkstoff meistens in der Ölphase suspendiert. Verschiedene solcher Formulierungen werden in den französischen Patenten 2,207,692 und 2,316,946 sowie in dem US Patent 3,934,013 beschrieben. In dem europäischen Patent 0,044,543 wird für einen antiviral wirksamen chemisch definierten Wirkstoff eine Formulierung beschrieben, die den Wirkstoff sowohl gelöst in der Wasserphase als auch suspendiert in der Ölphase enthält.

Es wurde nun gefunden, daß, um ein optimales Freigabeverhalten von Ginkgo-biloba-Extrakt in topischen Formulierungen zu erreichen, der Extrakt in der wäßrigen Phase solubilisiert enthalten sein muß. Dabei genügt es nicht, einfach nur eine wäßrige bzw. wäßrig/alkoholische Lösung des Ginkgo-biloba-Extraktes in die Lipidphase einzuarbeiten. Ein solcher eingearbeiteter Ginkgo-biloba-Extrakt zeigt schon nach relativ kurzer Zeit (2-3 Wochen) Instabilitäten in Form von Kristallwachstum, Ausfällungen bis hin zu farblichen Veränderungen der Creme. Ferner wurde gefunden, daß eine auf Dauer stabile Solubilisierung des Ginkgo-biloba-Extraktes erst durch den Zusatz eines Colösungsmittels, vorzugsweise von Dimethylisosorbid, zur wäßrigen Phase erreicht wird. Die wäßrige Phase enthält zusätzlich noch einen Polyalkohol. Das Verhältnis Dimethylisosorbid zu Polyalkohol in der wäßrigen Phase beträgt vorzugsweise etwa 1 : 2.

Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine topische Formulierung eines solubilisierten Ginkgo-biloba-Extraktes zur Behandlung von bakteriellen und viralen Infekten der Haut hergestellt.

Eine solche topische Formulierung kann vorzugsweise 0,25% bis 2,0% (w/w) des solubilisierten Ginkgo-biloba-Extraktes, 1,0% bis 20,0% (w/w) Dimethylisosorbid, 5,0 bis 30,0% (w/w) eines Polyalkohols, bis zu 50,0% Wasser und eine Ölphase enthalten, wobei die Prozentgehalte sich auf das Gesamtgewicht der jeweiligen Formulierung beziehen.

Ein Polyalkohol ist ein Alkohol mit mindestens zwei Hydroxylgruppen. Polyalkohole, die sich bewährt haben, sind Propylenglykol, Polyethylenglykol, Glycerol und Sorbitol, oder Mischungen aus diesen.

Eine topische Formulierung gemäß der vorliegenden Erfindung kann bei diversen Hautunreinheiten, wie z. B. Akne vulgaris, angewendet werden. Die Anwendung sollte 2 bis 3 mal täglich erfolgen. Die Creme wird dabei dünn auf die zu behandelnden Hautareale aufgetragen.

Die folgenden Formulierungen sind Bestandteile der Erfindung:

Beispiel 1

10,25% (w/w) Ginkgo-biloba-Creme

| | | |
|----------------------------------|----------|----|
| 1. Ginkgo biloba Extrakt | 2,5 g | 5 |
| 2. Polyethylenglykol | 120,0 g | |
| 3. Dimethylisosorbid | 70,0 g | |
| 4. Mittelkettige Triglyceride | 45,0 g | |
| 5. Polyoxyethylenglycerolstearat | 50,0 g | 10 |
| 6. Cetostearylalkohol | 40,0 g | |
| 7. Glycerylmonostearat | 30,0 g | |
| 8. Flüssiges Paraffin | 60,0 g | |
| 9. Glycerol | 35,0 g | |
| 10. Gereinigtes Wasser zu | 1000,0 g | 15 |

Der Ginkgo-biloba-Extrakt (1) wird in einer Mischung aus Polyethylenglykol (2) und Dimethylisosorbid (3) bei 70°C gelöst. Hierzu wird die Mischung aus Glycerol (9) und Wasser (11) bei 70°C untergemischt. Die mittelkettigen Triglyceride (4), flüssiges Paraffin (8) und die Emulgatoren (5, 6, 7) werden bei 70° homogen gemischt und bei der gleichen Temperatur mit der Wasserphase unter Vakuum homogenisiert. Die Abfüllung erfolgt in Glas- oder Porzellantiegl oder Aluminiumtuben.

Beispiel 2

0,75% (w/w) Ginkgo-biloba-Creme

| | | |
|----------------------------------|----------|----|
| 1. Ginkgo biloba Extrakt | 7,5 g | |
| 2. Propylenglykol | 120,0 g | |
| 3. Dimethylisosorbid | 70,0 g | 30 |
| 4. Mittelkettige Triglyceride | 50,0 g | |
| 5. Polyoxyethylenglycerolstearat | 80,0 g | |
| 6. Stearylalkohol | 40,0 g | |
| 7. Glycerylmonostearat | 40,0 g | 35 |
| 8. Flüssiges Paraffin | 60,0 g | |
| 9. Sorbitol-Lösung 70% | 50,0 g | |
| 10. Gereinigtes Wasser zu | 1000,0 g | |

Der Ginkgo-biloba-Extrakt (1) wird in einer Mischung aus Propylenglykol (2) und Dimethylisosorbid (3) bei 70°C gelöst. Hierzu wird die Mischung aus Sorbitol-Lösung 70% (9) und Wasser (10) bei 70°C untergemischt. Die mittelkettigen Triglyceride (4), flüssiges Paraffin (8) und die Emulgatoren (5, 6, 7) werden bei 70°C homogen gemischt und bei der gleichen Temperatur mit der Wasserphase unter Vakuum homogenisiert. Die Abfüllung erfolgt in Glas- oder Porzellantiegl oder Aluminiumtuben.

Beispiel 3

1% (w/w) Ginkgo-biloba-Creme

| | | |
|----------------------------------|----------|----|
| 1. Ginkgo biloba Extrakt | 10,0 g | 50 |
| 2. Propylenglykol | 160,0 g | |
| 3. Dimethylisosorbid | 100,0 g | |
| 4. Mittelkettige Triglyceride | 75,0 g | |
| 5. Polyoxyethylenglycerolstearat | 80,0 g | 55 |
| 6. Stearylalkohol | 77,5 g | |
| 7. Glycerylmonostearat | 40,0 g | |
| 8. Flüssiges Paraffin | 80,0 g | |
| 9. Weißes Vaseline | 75,0 g | 60 |
| 10. Gereinigtes Wasser zu | 1000,0 g | |

Die Creme wurde ebenfalls analog dem in Beispiel 2 beschriebenen Herstellverfahren hergestellt.

Anwendungsbeobachtungen bei Patienten mit Akne und Herpes sowie bei Patienten mit atopischen und allergisch bedingten Ekzemen haben zu folgenden Ergebnissen geführt:

An einer Gruppe von 20 Ekzem-Patienten (Patienten mit Neurodermatitis bzw. allergisch bedingten Ekzemen, u. a. berufsbedingte Kontaktekzeme) mit ausgeprägtem Juckreiz war eine überraschend schnelle Juckreiz-

stillung zu beobachten. Eine mit der Dauer der Anwendung einsetzende entzündungshemmende Wirkung führte über einen Zeitraum von 7–14 Tagen zu einer deutlichen Linderung der Symptome der Entzündung. Die Wirkstoff-freie Formulierung (Placebo-Creme) dagegen führte zu keiner Verbesserung des Zustandes. Die überraschend schnelle Juckreizstillung ließ sich u. a. auch bei Insektenstichen sehr deutlich demonstrieren. Die

5 entzündungshemmende Wirkung konnte auch bei kleineren Brandwunden sehr gut beobachtet werden.
Bei Patienten mit Akne vulgaris war ebenfalls eine ausgeprägte entzündungshemmende und juckreizstillende Wirkung festzustellen. Akne-Pusteln heilten unter regelmäßiger Anwendung der erfindungsgemäßen Formulierung deutlich schneller ab als ohne Behandlung. Insbesondere war eine rasche Eintrocknung und Verschorfung der Pusteln zu verzeichnen. Der gleiche Effekt konnte neben der Juckreizstillung auch bei Patienten mit Herpes
10 labialis beobachtet werden. Da unter der Einwirkung der erfindungsgemäßen Ginkgo-biloba-Zubereitung kleine Schnittwunden praktisch infektionsfrei abheilen, ist der erfindungsgemäßen Zubereitung neben der beobachteten entzündungshemmenden Wirkung auch eine direkte antibakterielle sowie eine gewisse antivirale Wirkung zuzuordnen.

Patentansprüche

1. Äußerlich anzuwendende Öl-in-Wasser-Formulierung von Ginkgo-biloba-Extrakt, die eine dispergierte Ölphase und eine kontinuierliche Wasserphase aufweist, **dadurch gekennzeichnet**, daß die wäßrige Phase Dimethylisobutylalcohol, einen oder mehrere mit Wasser mischbaren Polyalkohol und Ginkgo-biloba-Extrakt in solubilisierter Form enthält und diese Formulierung zur Behandlung von bakteriellen und viralen Infektionen der Haut und Mukosa und zur entzündungshemmenden und juckreizstillenden Behandlung von allergischen und atopischen Ekzemen geeignet ist.
2. Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung in der wäßrigen Phase 0,1 bis 2,0 Gew.-% solubilisierten Ginkgo-biloba-Extrakt enthält, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, einschließlich der Ölphase.
- 25 3. Formulierung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die wäßrige Phase der Formulierung 1,0 bis 20,0 Gew.-% Dimethylisobutylalcohol und 5,0 bis 30,0 Gew.-% eines Polyalkohols enthält, wobei alle Prozentgehalte auf dem Gesamtgewicht der Formulierung basieren, einschließlich der Ölphase.
4. Formulierung nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Polyalkohol Propylenglykol, Polyethylenglykol, Glycerol oder Sorbitol oder eine Mischung aus diesen ist.
- 30 5. Formulierung nach Ansprüchen 1 bis 4, worin der Emulgator der Ölphase Stearylalkohol, Cetostearylalkohol, Glycerylmonostearat oder Polyoxyethylenglycerolstearat oder eine Mischung aus diesen ist.
6. Formulierung nach Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Ölphase ein Fett und/oder ein Öl enthält.
- 35 7. Formulierung nach Anspruch 6, worin das Fett und/oder Öl flüssiges Paraffin oder ein Mineralöl ist.